- For more records, click the Records link at page end.
- To change the format of selected records, select format and click Display Selected.
- To print/save clean copies of selected records from browser click Print/Save Selected.
- To have records sent as hardcopy or via email, click Send Results.

✓ Select All X Clear Selections

Print/Save Selected :

Send Results

Format

Display Selected Free

1. 2/5/1 DIALOG(R)File 352:Derwent WPI (c) 2005 Thomson Derwent. All rts. reserv.

```
WPI Acc No: 1983-27833K/198312
XRAM Acc No: C83-027275
  10-Substd. -camptothecin derivs. - useful as antitumour
  agents with low toxicity
Patent Assignee: YAKULT HONSHA KK (HONS )
Inventor: MIYASAKA T: MUTAI M: NOKATA K: SAWADA S
Number of Countries: 013 Number of Patents: 017
Patent Family:
Patent No
              Kind
                     Date
                             Applicat No
                                             Kind
                                                    Date
                                                             Week
EP 74256
                   19830316
                             EP 82304649
                                                  19820903
                                                            198312
               A
                                              Α
JP 58039683
               A
                   19830308
                             JP 81138410
                                                  19810904
                                                            198315
                                              A
JP 58039684
               A
                   19830308
                             JP 81138411
                                                  19810904
                                                            198315
                                              A
JP 58134095
               A
                   19830810
                             JP 8216370
                                              A
                                                  19820205
                                                            198338
JP 58152888
                   19830910
                             JP 8234094
                                                  19820305
                                                            198342
               A
                                              Α
US 4473692
               A
                   19840925
                             US 82413879
                                              A
                                                  19820901
                                                            198441
US 4545880
                   19851008
                             US 84632039
                                                  19840718
                                                            198543
               A
EP 74256
               В
                   19861120
                                                             198647
                   19870108
DE 3274351
               G
                                                            198702
JP 87047193
               В
                             JP 87212856
                                                  19870000
                                                            198743
                   19871006
JP 87047194
               В
                   19871006
                                                            198743
JP 88006070
               В
                   19880208
                                                            198809
JP 88006071
               В
                   19880208
                                                            198809
JP 63072690
               A
                                                             198819
                   19880402
CA 1246576
               A
                                                            198903
                   19881213
                   19890227
JP 89011636
              В
                                                             198912
                                              AP 19970514 199826
BR 1100879
              A3
                   19980519 BR 971100879
Priority Applications (No Type Date): JP 8234094 A 19820305; JP 81138410 A
  19810904; JP 81138411 A 19810904; JP 8216370 A 19820205; JP 87212856 A
  19870000
Cited Patents: 1. Jnl. Ref; DE 3026172
Patent Details:
Patent No Kind Lan Pg
                         Main 1PC
                                     Filing Notes
EP 74256
              A E 53
   Designated States (Regional): BE CH DE FR GB IT LI NL SE
EP 74256
              BE
   Designated States (Regional): BE CH DE FR GB IT LI NL SE
BR 1100879
             A3
                       CO7D-487/02
Abstract (Basic): EP 74256 A
        10-Substd.-camptothecin derivs. of formula (I) are new. (R1 is H,
   alkyl, OH, alkoxy or acyloxy; R2 is H, alkyl, aralkyl, CH2-OH, CH2-COOH
   or acyloxymethyl; R3 is XR4, NO2, NH2, alkylamino, acylamino or
   halogen; X is O or S; and R4 is H, alkyl or acyl. Provided that when R1
   and R2 are both H, then R3 is not OH, OMe or O-COMe).
        Cpds. (I) have antitumour activity (including carcinostatic
   activity) with low toxicity, and so they are useful in human and
   veterinary medicine; they are also intermediates for related cpds.
Title Terms: SUBSTITUTE; CAMPTOTHECIN; DERIVATIVE; USEFUL; ANTITUMOUR;
```

2005/06/10

International Patent Class (Main): CO7D-487/02

A61K-031/475; B01J-019/12; C01D-491/22; C07D-491/22

International Patent Class (Additional): A61K-031/33; A61K-031/35;

AGENT: LOW: TOXIC Derwent Class: BO2

File Segment: CPI

Derwent WPI (Dialog® File 352); (c) 2005 Thomson Derwent. All rights reserved.



© 2005 Dialog, a Thomson business

9日本国特許庁(JP)

① 特許出頭公告

報(B2) ⑫特 許公

昭62-47193

@Int.Cl.

識別記号

庁内整理番号

20公告 昭和62年(1987)10月6日

C 07 D 491/22 A 61 K 31/47

ADU

発明の数 1 (全7頁)

公発明の名称 新規なカンプトテシン誘導体

> 图 昭56-138410 ②特

圝公 開 昭58-39683

2

BH 爾 昭56(1981)9月4日 ④昭58(1983)3月8日

网 新 明 者 宮 坂 貞

横浜市緑区青葉台1丁目27番11号

沢 詉 푬 四発 明 者 田

東京都世田谷区奥沢5丁目26番12号

健 一郎 何一発明 明 者 野方

小金井市桜町2-7-24

方 彦 個発 明 老 台 務

東大和市清水 4 丁目988番地

の出 願 人 株式会社ヤクルト本社 東京都港区東新橋1丁目1番19号

②代 理 弁理士 南 孝 夫 査 官 箬

中 重

1

切特許請求の範囲

1 一般式

(式中R1は水素原子、アルキル基、ヒドロキシル 基、アルコキシル基又はアシロキシル基であり、 R2は水素原子、アルキル基、アラルキル基、ヒ ドロキシメチル基またはアシロキシメチル基であ あり、Xは酸素原子又はイオウ原子である。ただ し、R1、R2がともに水素原子である場合は、R3X は、-OH、-OCH。、-OCOCH。でないものとす る)で表わされるカンプトテシン誘導体。

発明の詳細な説明

本発明は、新規なカンプトテシン誘導体に関す る。更に詳しく含えば、本発明は、一般式

(式中R¹は水素原子、アルキル基、ヒドロキシル 10 基、アルコキシル基又はアシロキシル基であり、 R2は水素原子、アルキル基、アラルキル基、ヒ ドロキシメチル基またはアシロキシメチル基であ り、RIは水素原子、アルキル基又はアシル基で あり、Xは酸素原子又はイオウ原子である。ただ り、R³は水素原子、アルキル基又はアシル基で 15 し、R¹、R⁸がともに水素原子である場合は、R³X は、-OH、-OCHa、-OCOCHaでないものとす る)で表わされる新規なカンプトテシン誘導体に 関する。

> カンプトテシンは落葉喬木喜樹(Camptotheca 20 acuminata Nyssaceae) 等から抽出・単離される アルカロイドで、強力な核酸合成阻害作用を有 し、その作用は迅速かつ可逆性を示すことが特徴 で、既存の制癌剤と交叉耐性を示さないという独 特な作用機作をもつ抗腫瘍性物質であり、マウス 25 白血病L1210、ラットウオーカー256肉腫など実 験移植癌に対して、強力な制ガン効果を示すこと

5

が認められているが、毒性作用を有するために、 医薬品としての有用性がおのずから、制限されて いる現状にある。

そこで、このカンプトテシンを化学的に他の物 質に変換することすなわち、カンプトテシン誘導 5 ム、ジグライム等の溶媒又はそれらの任意の混合 体に変えることにより、制ガン活性を保持しなが ら、毎性の低下を図るという試みが従来なされて 來た。

しかしながら、カンプトテシンそれ自体が各額 その化学構造中に有するヘテロ環に由来して親電 子置換反応に対する抵抗性を有することなどの理 由で、誘導体に変換するのにも、種々の障害があ り、机上で企画するほどに新規な誘導体を得るこ とは容易ではないのが実情である。

本発明者らは先に、カンプトテシンの5ー位に おける選択的な酸化、アルキル化、7一位への 種々の炭素官能基の取入等に成功し、それにより 各種の新規物質を提供することに成功したが、近 年、喜樹(Camptotheca acuminata)より単離 20 物質の新規なカンプトテシン誘導体である。 された10-ヒドロキシカンプトテシンがカンプト テシンに比べ毎性が低く、更に優れた韶ガン活性 を有することが報告されている(中华医学杂志、 1978年)。本発明者らはカンプトテシン又はその それらの10-位への化学的修飾について検討して 来たところ、本発明により、カンプトテシン及び その5一位置換誘軍体又は7一位置換誘事体を、 それぞれ、そのNーオキシドとし、それを酸の存 在下に、活性水素を有する試薬(RPXH、RPは水 30 緊原子、アルキル基、アシル基であり、Xは酸緊 原子又はイオウ原子である)とともに紫外線照射 することにより前記、一般式で扱わされる新規な カンプトテシン誘導体を提供することに成功し

上述のNーオキシドを得るには、以下のごとき 万法を用いる。すなわち、カンプトテシン及び5 一位置換誘導体又は7一位置換誘導体に対し、酢 酸中で、過酸化水窯を作用させることにより、高 水素の代わりに過硫酸塩やメタクロロ過安息香酸 を用いても同様にNーオキシドを得ることができ

次いで、これらのNーオキシド、すなわち、カ

ンプトテシン1ーオキシド、5一位置換カンプト テシン1ーオキシド又は7一位置換カンプトテシ ン1ーオキシドを、それぞれジオキサン、アセト ニトリル、クロロホルム、塩化メチレン、グライ 溶媒に溶解し、式、R®XHで表わされる前述の試 **葵、例えば水、メタノール、エタノール等のアル** コール類、有機酸、アルキルメルカプタン等とと もに、硫酸、過塩窯酸等の鉱酸、有機スルホン 有機溶剤に難溶であることや、カンプトテシンが 10 酸、三フツ化ーホウ深。エーテル等のルイス酸、 有優カルボン磁等を用いて、紫外線照射下に処理 する。なお上述の酸類は10~15当量の割合で用い ると好緒晃が得られる。上記の有機カルボン酸と して、例えば酢酸、プロピオン酸等を用いる場合 15 は、これらの酸に溶蝋の役割を果たせしめること ができる。このようにして調製した反応混合物中

以上述べたように、カンプトテシン、その5~ 位置換緊導体及び7ー位置換器導体をそれぞれ、 そのNーオキシドへ弱き、それを酸性条件下に、 式、ROXHで發わされる活性水窯を有する試薬と 5 - 位置換誘導体及び 7 - 位置換誘導体に対し、25 紫外線照射下に反応せしめることにより本発明の 新規なカンプトテシン誘導体が得られる。

には二雹の生成物が生成する。一つは少型の脱オ

キシ化した化合物であり、もう一つは10-位に式

RIXで変わされる置換塞が導入された本発明目的

本発明に係る新規なカンプトテシン誘導体は医 選品又はそれらの中間体として有用な物質であ る。

以下に突旋例により本発明を更に詳細に説明す るが、本発明はかかる実施例に限定されるもので はない。

契益例 1-1

カンプトテシン1ーオキシドの合成

35 カンプトテシン(Loug、3 m mol)を酢酸 (100叫) に懸濁し、これに30%過酸化水深(15 た反応混合物を減圧により約35㎡の容量まで避縮 し、これを氷水(500៧)中に注ぐ。析出する黄 収率で対応するN-オキシドが得られる。過酸化 40 橙色針晶を沪取し、これを水で、次いでメタノー ルで洗浄し、旗圧で乾燥すると、866㎏(90.6% 収率)のカンプトテシン1ーオキシドが得られ る。m.p.254° (dec.)。

実施例 1-2

-202 -

10-((カルボエトキシメチル) チオ) カンプト テシンの合成

カンプトテシン1ーオキシド(75mg、0.206m mol) をエクノールを含まないクロロホルム (50 ml) とジオキサン (50ml) に溶解し、これに、三 5 フッ化ホウ素(50μΙ)とチオグリコール酸エチ ル (5 8) を加えて、40分間光照射する。反応混 合物を減圧で濃縮し、次いで、水(100ml)を加 え、クロロホルム(100al×3)で抽出する。ク ロロホルム層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、10 NMR (in DMSO-d_s)δ:0.87 (3H、 t 、 j = 沪過し、減圧で乾固し、残留物をシリカゲル(5 g) で脱色し、高速液体クロマトグラフィ (RiChrosorb SIー60カラム、10%ーアセトソー クロロホルム) で精製すると、カンプトテシン22 mgとともに標題の化合物20mg(20.8%)が得られ 15

黄色針晶、m.p.228ー231(dec.)〔クロロホルム ー<u>n</u>ーヘキサン)

NMR (in CDCl₂): 1.04 (3H, t, J = 7.8Hz), =7.8Hz), 3.81 (2H, s), 4.21 (2H, q, J =7.3Hz), 5.28 (1H, d, J = 16.6Hz), 5.27(2H, s), 5.75 (2H, d, J = 16.6Hz), 7.64 (1H, s), 7.70 (2H, m), 8.17 (1H, d, J = 9 Hz), 8.26 (1H, br, s)

MS: m/e 466 (M⁺) (C₂,H₂₂N₂O₆S = 466 \succeq して)

実施例 2-1

5ーメチルカンプトテシン1ーオキシドの合成 mol) を酢酸 (25al) に溶解し、これに30%過酸 化水素 (2.5ml、0.0245mol) を加え、65~70°Cで 3時間加温する。反応混合物を減圧で約1/5容量 まで濃縮し、これを氷水(250元)で希釈し、折 出する黄橙色針晶を沪取し、減圧下60°Cで6時間 35 乾燥すると、5ーメチルカンプトテシン1ーオキ シド、234mgが得られる(収率62.0%)m.p.226~ (dec.)

MS: m/e 378 (M⁺) ($C_{21}H_{18}N_2O_5 = 378 \ge L$

実施例 2-2

10-ヒドロキシー5-メチルカンプトテシンの 合成

5ーメチルカンプトテシン1ーオキシド(27

6

mg、0.0714mmol) をアセトニトリル (20ml)ージ オキサン (25元)一水 (5元) に溶解し、これに 邉硫酸(50μℓ)を加え30分間光照射する。反応 混合物を滅圧で遷縮し、水(50㎖)で希釈し、不 溶物を沪取し、乾燥し、シリカゲル・カラムクロ マトグラフィ (2%ーメタノールークロロホル ム) により精製すると、5ーメチルカンプトテシ ン 5 ag とともに標記の目的物11 ag(収率:50.6 %) が淡黄白色の結晶として得られる。

7 Hz), 1.77 (3H, br d, J = 6 Hz, $C_s CH_3$), 1.84 (2H, q, J = 7 Hz), 5.36 $(2H, br s, C_{17}-H_2), 5.60 (1H, m, C_5-$ H), 6.43 (1H, br s, D_2O exchangeable), 7.07 (2H, m, C,-H and $C_{14}-H$), 7.14 (1H, $d \times d$, J = 9 Hz, 2 Hz, $C_{11}-H$), 7.84 (1H, d, J=9 Hz, C_{12} -H), 8.41 (1H, br s, $C_7 - H$), 10.34 (1H, s, D₂O-exchangeable).

1.25 (3H, t, J = 7.3Hz), 1.90 (2H, q, $J = 20 \text{ MS} \cdot \text{m/e}$ 378 (M⁺) ($C_{21}H_{18}N_2O_9 = 378 \text{ LU}$ て)

実施例 3-1

5ーメトキシカンプトテシン1ーオキジドの合 成

5 - メトキシカンプトテシン(190mg、0.5m mol) を酢酸 (15ml) に溶解し、これに、30%過 酸化水素(1.25ml、0.0125mol)を加え、65~70 ℃で3時間攪拌する。反応混合物を減圧下約1/4 容量まで濃縮し、これを氷水(200㎡)で希釈 5 - メチルカンプトテシン (362 mg、 1 m 30 し、析出する黄橙色針晶を沪取し、滅圧下に60℃ で6時間乾燥すると、5ーメトキシカンプトテシ ン1ーオキシド、145mg(収率:73.6%)が得ら れる。m.p.208°~ (dec.)

> NMR (in CDCl₃): 1.03 (3H, t, J = 7 Hz), 1.92 (2H, q, J = 7 Hz), 3.51, 3.66 (1.5H) $\times 2$, s, s), 5.30 (1H, d, J = 16Hz), 5.59 (1H, d, J = 16Hz), 6.73, 6.85 (0.5H $\times 2$, s, s), 7.72-8.01 (4H, m), 8.24 (1H, s), 8.76(1H, m)

40 MS: m/e 394 (M⁺) ($C_{21}H_{18}N_2O_6 = 394 \ge U$ て)

実施例 3-2

10ーヒドロキシー5ーメトキシカンプトテシン の合成

5ーメトキシカンプトテシン1ーオキシド (98 ng、0.248mmol) をアセトニトリル (50ml)ージ オキサン (50ml)一水 (5 ml) に溶解し、これに 邊硫酸(100μℓ)を加え、30分間光照射する。 する。不溶物を沪取し、乾燥し、シリカゲル・カ ラムクロマトグラフイ (2%ーメタノールークロ ロホルム)により精製すると、5ーメトキシカン プトテシン7mgとともに標記の目的物23.5mg(収 率:26.1%) が得られる。

NMR (in DMSO- d_a) 8: 0.87 (3H, t, J = 7 Hz), 1.83 (2H, q, J = 7 Hz), 3.46, 3.54 $(1.5H \times 2 \times s \times C_s - OCH_3) \times 5.39 (2H_3)$ br s, C_{17} - H), 6.28 (1H, br s, D_2O exchangeable), 6.80, 6.86 (0.5H \times 2 , s , 15 NMR (in CDCl₃) δ : 0.98 (3H, t , J = 7 $s \cdot C_5 - H$), 7.02 (1H, d, J = 2 Hz, $C_5 -$ H), 7.21 (1H, br s, C_{14} - H), 7.25 $(1H, d, d, J = 9 Hz, 2 Hz, C_{11} - H),$ 7.90 (1H, d, J = 9 Hz, $C_{12} - H$), 8.48 (1H, br s, C_7 -H), 10.36 (1H, s, D_2 O 20 -exchangeable)

MS: m/e 394 (M*) ($C_{21}H_{18}N_2O_6 = 394 \angle L$ て)

実施例 4-1

7ーエチルカンプトテシン1ーオキシドの合成 25 7ーエチルカンプトテシン (1.00g、2.65m mol) を酢酸 (300ml) に溶解し、これに、30% 一過酸化水素(7.5ml、0.0736mol)を加え、65~ 70°で3時間授拌する。反応混合物を被圧下約1/ 4容量まで濃縮し、氷水(500㎡)で希釈し、折出 30 その後、不容物を沪過により除去し、沪液を乾固 する黄橙色針晶を沪取し、滅圧下に60°Cで6時間 乾燥すると7ーエチルカンプトテシン1ーオキシ ド808扇(収率:77.7%)が得られる。

 $m.p.255^{\circ} \sim (dec.)$

NMR (in DMSO- d_6): 0.87 (3H, t, J = 7 35 Hz), 1.28 (3H, t, J = 7 Hz), 1.84 (2H, $q \ J = 7 Hz$), 3.10 (2H, $q \ J = 7 Hz$), 5.26 (2H, s), 5.36 (2H, s), 6.24 (1H, s, D_2O - exchangeable), 7.80 (3H, m), 8.10 (1H, s), 8.35 (1H, m)

MS: m/e 392 (M+) ($C_{22}H_{20}N_2O_5 = 392 \pm L$ て)

実施例 4-2

7ーエチルー10ーヒドロキシカンプトテシンの

合成

7ーエチルカンプトテシン1ーオキシド(100 ng、0.255mmol) をアセトニトリル (65ml)ージ オキサン (30 ml)ー水 (5 ml) に溶解し、これ 反応混合物を減圧で濃縮し、水(100ml)で希釈 5 に、濃硫酸(0.1ml)を加え、25分間光照射す る。反応混合物を減圧で浸縮し、水(100ml)を 加え、クロロホルム(100ml×3)で抽出する。 クロロホルム層を硫酸マグネシウムで乾燥し、沪 過し、減圧で乾固し、残留物をシリカゲルカラム 10 クロマトグラフィ(2%ーメタノールークロロホ ルム)により精製すると、7ーエチルカンプトテ シン12mgとともに標記の目的化合物43mg(収率: 49.1%)が淡黄白色の結晶として得られる。m. p.231° ~ (dec.) (EtOH)

> H_2), 1.38 (3H, t, $J = 7 H_2$), 1.90 (2H, q = 7 Hz, 3.08 (2H, q = 7 Hz), 5.17 (2H, s), 5.23 (1H, d, J = 16Hz),5.54 (1H, d, J = 16Hz), 7.34 (2H, m), 7.39 (1H, s), 7.92 (1H, d, J = 9 Hz) MS: m/e 392 (M+) ($C_{22}H_{20}N_2O_5 = 392 \pm U$ て)

実施例 4-3

7ーエチルー5・10ージヒドロキシカンプトテ シンの合成

7ーエチルー10ーヒドロキシカンプトテシン (50mg、0.128mmol) をDMF (20ml) に溶解し、 これに無水炭酸カリウム(150mg)とヨウ素(40 mg、0.157mmol)を加え室温で5時間授拌する。 し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ ーにより精製すると、標記の化合物35mg (67.0 %) が得られる。

'H-NMR (DMSO-d₆中) δ ppm: 0.90 (3H、 t = 7.5Hz, 1.30 (3H, t = 7.5Hz), 1.90 (2H, q, J = 7.5Hz), 3.30 (2H, q, J=7.5Hz), 5.40 (2H, s), 6.50 (1H, s), 7.0-8.0 (6H, m), 10.30 (1H, s).

MS: m/e 408 (M⁺), ($C_{22}H_{20}N_2O_8 = 408 \ge$ して)

実施例 4-4

7ーエチルー10ーヒドロキシー5ーメトキシカ ンプトテシンの合成

7ーエチルー5・10-ジヒドロキシカンプトテ

シン (20mg、0,049mmol) をメタノール (30ml) に懸濁し混硫酸 (0.5ml) を加え48時間提拌す る。その後溶媒を減圧留去し、残留物をクロロホ ルムに溶解し、水で洗滌する。クロロホルム層を 無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧乾固 5 し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ ーで精製すると標記の化合物(18mg、87.0%)が 得られる。

'H-NMR (CDCl₂中) ppm: 1.00 (3H、t、J (2H, q, J = 7.5Hz), 3.40 (2H, q, J = 7.5Hz), 4.00 (3H, s), 5.44 (2H, ABq), 6.80 -8.10 (5H, m)

MS: m/e: $422M^{+}$ ($C_{23}H_{22}N_{2}O_{8} = 422 \pm L$ て)

実施例 5

7ーエチルー10ーメトキシカンプトテシンの合

7ーエチルカンプトテシン1ーオキシド(100 サン (50al) に溶解し、これに、濃硫酸 (Q1 山)を加え、30分間光照射する。反応混合物を減 圧で濃縮し、水(100ml)で希釈、クロロホルム (100××3)で抽出し、クロロホルム層を硫酸マ グネシウムで乾燥し、沪過し、減圧で乾固し、残 25 淡黄白色針晶、m.p.237°~(dec.)[トルエン] 留物をシリカゲル(5 8)で脱色後高速液体クロ マトグラフイ (RiChrosorb SI-60カラム、10% ーアセトソークロロホルム) により精製すると、 18mgの7ーエチルカンプトテシンとともに、27mg (収率:33.2%) の標記の目的物が得られる。淡 30 黄白色針晶、m.p.261°~(dec.)(<u>n</u>ーヘキサン ークロロホルム)

NMR (in CDCl₃) δ : 1.28 (3H, t, J = 7 H_z), 1.49 (3H, t, $J = 7 H_z$), 1.97 (2H, q = 7 Hz, 3.24 (2H, q = 7 Hz), 35 4.30 (3H, s), 5.27 (2H, s), 5.25 (1H, d, J = 16Hz), 5.70 (1H, d, J = 16Hz), 7,20 (1H, d, J = 3 Hz), 7.47 (1H, d × d = 9 Hz = 3 Hz = 7.72 (1Hz = 1) = 8.53(1H, d, J = 9 Hz)

MS: m/e 406 (M⁺) ($C_{23}H_{22}N_2O_5 = 406 \angle L$ て)

実施例 6-1

7ープロピルカンプトテシン1ーオキシドの合

7ープロピルカンプトテシン(390mg、1 m mol) を酢酸 (55ml) に溶解し、これに、30%-過酸化水素 (3 xl、0.0294mol) を加え、65~70 °Cで4時間、攪拌する。反応混合物を減圧で約10 ml容量になるまで濃縮し、氷水(250ml)で希釈 し、折出する黄橙色の針晶を沪取し、減圧下に60 ℃で6時間、乾燥すると、7ープロピルカンプト テシン1ーオキシド278mg(収率:68.4%)が得 =7.5Hz), 1.25 (3H, t, J = 7.5Hz), 1.95 10 5 n 5. m.p.238° ~ (dec.), MS: m/e 406 (M^+) $(C_{23}H_{22}N_2O_5=406 \pm 17)$

実施例 6-2

10-ヒドロキシー7ープロピルカンプトテシン の合成

フープロピルカンプトテシン1ーオキシド 15 (200mg、0.493mmol) をジオキサン(60ml)ーア セトニトリル (20ml)一水 (5 ml) に溶解し、こ れに、渥硫酸(100μℓ)を加え、30分間光照射 する。反応混合物を減圧で濃縮し、水(100ml) mg、0.255mmoi) をメタノール (50ml)ージオキ 20 で希釈する。不溶物を沪取し、乾燥し、シリカゲ ル・カラムクロマトグラフィー (2%ーメタノー ルークロロホルム)により精製すると7ープロピ ルカンプトテシンllmgとともに標記の目的物 (121mg、収率60.5%) が得られる。

> NMR (in DMSO- d_s) δ : 0.89 (3H, t, J = 7 Hz), 1.06 (3H, t, J = 7 Hz), 1.60-1.90 (5H, m), 3.00 (2H, t, J = 7 Hz), 5.24(2H, s), 5.40 (2H, s), 6.24 (1H, s, D_2O - exchangeable), 7.35 (1H, s), 7.30 (2H, m), 7.99 (1H, d, J = 9 Hz)

 $MS: m/e = 406 (M^{+}) (C_{23}H_{22}N_{2}O_{5} = 406 \ge U$ て)

実施例 7-1

7ーベンジルカンプトテシン1ーオキシドの合

7ーベンジルカンプトテシン(250mg、0.570m mol) を酢酸 (50ml) に溶解し、これに、30%-過酸化水素(2 ml、0.0196mol)を加え、65~70 40 °Cで3時間提拌する。反応混合物を減圧下に約10 N容量になるまで濃縮し、次いで氷水 (250ml) で希釈する。これを12時間室温で放置した後、析 出した黄橙色の針晶を沪取し、減圧下に60℃で6 時間乾燥すると、7ーベンジルカンプトテシン1

ーオキシド164mg (収率:63.5%) が得られる。 $m.p.220^{\circ} \sim (dec.)$

NMR (in CDCl₃): 1.09 (3H, t, J = 7.5Hz), 1.87 (2H, q, J = 7.5Hz), 4.48 (2H, s), 5.16 (2H, s), 5.20 (1H, d, J = 16Hz), 5 m_sp₂250° ~ (dec₂) 5.64 (1H, s, J = 16Hz), 7.05 - 8.12 (8H, m), 8.32 (1H, s), 8.80 (1H, m),

MS: m/e 457 (M+) ($C_{27}H_{22}N_2O_5 = 454 \ge U$ て)

実施例 7-2

10-アセトキシー7-ベンジルカンプトテシン の合成

7ーベンジルカンプトテシン 1 ーオキシド (100mg、0.22mmol) を酢酸 (100ml) に溶解し、 1時間光照射する。反応混合物を滅圧下に乾固 15 し、シリカゲル(5 8)で脱色した後高速液体ク ロマトグラフィ (RiChrosorb SI-60カラム、4 %ーアセトンークロロホルム) により精製する と、7ーベンジルーカンプトテシン14mgとともに このものを<u>n</u>ーヘキサンークロロホルムより再結 晶すると淡黄白色の針晶となる。

 $m.p.226^{\circ} \sim (dec.)$

NMR (in CDCl₃) 8 : 1.03 (3H, t, J = 7.3s), 4.52 (2H, s), 5.11 (2H, s), 5.26 (1H, d, J = 16Hz), 5.73 (IH, d, J = 16Hz), 7.10 (5H, m), 7.53 (1H, $d \times d$, J = 9 Hz, 3 Hz, 7.65 (1H, s), 7.89 (1H, $d \cdot J = 3 Hz$, 8.27 (1H, $d \cdot J = 9 Hz$) MS: m/e 496 (M⁺) ($C_{29}H_{24}N_2O_6 = 496 \ge L$ て)

実施例 8-1

7ーアセトキシメチルカンプトテシン1ーオキ シドの合成

7ーアセトキシメチルカンプトテシン (1.0 9、2,38mmol)を酢酸 (150al) に溶解し、これ に、30%-過酸化水素 (10ml、0.0981mol) を加 え、65~70℃で3.5時間攪拌する。反応混合物を 波圧で、約50mlまで濃縮し、氷水(350ml)で希 40 釈し、クロロホルム(300叫×3)で抽出する。 クロロホルム層を1%ー炭酸水素ナトリウム水溶 液で洗い、次いで硫酸マグネシウムで乾燥し、液 圧で乾固し、残留物をクロロホルムー<u>n</u>ーへキサ

12

ンにより再沈澱させることにより精製すると7ー アセトキシメチルカンプトテシン1ーオキシド 679mg (収率: 65.9%) が黄色の針晶として得ら れる。

NMR (in DMSO- d_s): 0.87 (3H, t, J = 7 Hz), 1.83 (2H, q, J = 7 Hz), 2.05 (3H, s), 5.42 (4H, br s), 5.61 (2H, s), 6.42 (1H, s, D_2O -exchangeable), 7.80 (2H, m), 7.91 (1H, s), 8.20 (1H, m), 8.63 (1H, m),

MS: m/e 436 (M⁺) ($C_{23}H_{20}N_2O_7 = 436 \ge L$ て)

実施例 8-2

7ーアセトキシメチルー10-ヒドロキシカンプ トテシンの合成

7ーアセトキシメチルカンプトテシン1ーオキ シド (75mg、0.172mmol) をジオキサン (40ml) ーアセトニトリル (50叫)一水 (10叫) に溶解 **摽記の目的物28㎏(収率:29.9%)が得られる。20 し、これに、退硫酸(0.1㎖)を加え、45分間光** 照射する。反応混合物を減圧で約半量に混縮し、 水(100ml)で希釈し、クロロホルム(200ml× 2) で抽出する。クロロホルム層を硫酸マグネシ ウムで乾燥し、沪過し、液圧で乾固し、残留物を H_2)、1.85 (2H、q、 $J=7.3H_2$)、2.37 (3H、25 シリカゲル・カラム・クロマトグラフィー (2% ーメタノールークロロホルム)により分離すると 7ーアセトキシメチルカンプトテシン(22mg)と. ともに標記の化合物24㎜(収率:32%)が得られ る。

> 30 淡黄白色針晶、m.p.257° (dec.) (<u>n</u>ーヘキサン ークロロホルム)

NMR (in DMSO- d_6) 8:0.98 (3H, t, J = 7.Hz), 1.38 (3H, t, J = 7 Hz), 1.90(2H, q, J = 7 Hz), 3.08 (2H, q, J = 7)Hz), 5.17 (2H, s), 5.23 (2H, s), 5.54 (2H, s), 6.34 (1H, br, D₂O exchangeable), 7.34 (2H, m), 7.39 (1H, s), 7.92 (1H, d, J = 9 Hz)

MS: m/e 436 (M⁺) ($C_{23}H_{20}N_2O_7 = 436 \ge L$ て)

実施例 9-1

7ーヒドロキシメチルカンプトテシン1ーオキ シドの合成

7ーヒドロキシメチルカンプトテシン(300

mg、0.794m mol) を氷酢酸 (70ml) に懸濁し、こ れに、30%過酸化水素 (30ml) を加え、70~80°C で1時間投拌する。これに、30%過酸化水素(20 ᠬ)を追加し、更に70~80℃で1.5時間提拌を続 **濃縮し、氷水(60al)を加え12時間放置する。析** 出した黄色結晶を沪取し、滅圧下で乾燥すると、 標記化合物142mg(収率:45.4%)が黄色針晶と して得られる。

m.p.255-260°C (dec.)

IR $\nu^{\text{Ker}}_{\text{max}}$ cm⁻¹: 3400, 2940, 1755, 1650, 1600, m.p.260-263°C (dec.) 1460, 1160, 1100, 765

実施例 9-2

7ーヒドロキシメチルー10ーヒドロキシカンプ

14

トテシンの合成

7ーヒドロキシメチルカンプトテシン1ーオキ シド (50mg、0.127mmol) をジオキサン (40 ml)、アセトニトリル (40ml)、及び水 (10ml) の ける。反応混合物を40ml容量になるまで、滅圧で 5 混合溶媒に溶解し、これに、濃硫酸(3滴)を加 え、10分間光照射する。反応混合物を減圧下に混 縮し、残留物に水(20元)を加え不溶物を沪取乾 燥すると、40mg (80%) の標記化合物が得られ る。これをシリカゲルクロマトグラフィーにより

10 精製した。

 $I\dot{R} \nu^{KB}_{max} cm^{-1}$; 3400, 2980, 1735, 1650, 1590, 1240, 1160, 1100, 800, 775